

引用:程雄涛,曹建雄. 中药联合化疗治疗胰腺癌疗效的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志,2020,36(9):140-144.

中药联合化疗治疗胰腺癌疗效的 Meta 分析

程雄涛¹,曹建雄²

(1. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙,410007;
2. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208)

[摘要] 目的:系统评价中药联合化疗治疗胰腺癌的临床疗效。方法:计算机检索数据库,包括中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据(VIP)、PubMed,检索时间从建库至2019年4月1日,纳入与中药联合化疗治疗胰腺癌有关的所有随机对照试验(RCTs)。按照Cochrane系统评价方法进行文献评价,由2位研究者根据纳入和排除标准,独立筛选文献、提取资料并交叉核对文献质量之后,采用RevMan 5.3软件进行分析。结果:共纳入10篇文献。Meta分析结果提示,中药联合化疗组在近期疗效[RR=1.22,95%CI(1.10,1.34), $P<0.0001$]、肿瘤标志物CA199[MD=-16.96,95%CI(-21.68,-12.25), $P<0.00001$]、骨髓抑制[RR=0.58,95%CI(0.43,0.78), $P=0.0003$]、消化道不良反应[RR=0.55,95%CI(0.43,0.69), $P<0.00001$]、生存质量[RR=1.32,95%CI(1.13,1.55), $P=0.0006$]方面均优于化疗组。结论:中药联合化疗治疗胰腺癌临床疗效更佳,骨髓抑制、消化道反应发生率较低。

[关键词] 胰腺癌;中药;化疗;随机对照试验;Meta分析

[中图分类号] R273.59 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.09.060

胰腺癌是恶性程度最高的消化道肿瘤之一,早期缺乏特异性的临床表现,大多数患者出现症状就诊时已处于中晚期,确诊后5年生存率低于10%^[1]。目前胰腺癌的西医治疗手段主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗等,约3/4的患者在就诊时已失去根治性手术的机会,这就使放化疗在胰腺癌治疗中的地位尤其突出,但是其毒副作用严重影响患者的生活质量及后续治疗。中医药作为癌症的治疗方式之一,从患者的全身特点和病程考虑用药,而不只局限在癌症病灶本身,在胰腺癌的综合治疗中发挥了独特的作用。中医学认为胰腺癌的病机是以脾虚为本,气滞、湿阻、热蕴、毒聚为标,治当补脾理气、通腑排毒。近年来,中药联合化疗在减轻化疗毒副作用及增加化疗敏感性方面的功效已被逐渐认可^[2-6]。本文通过分析中药联合化疗治疗胰腺癌的临床研究,旨在为临床实践及进一步科研提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

- 1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCTs),盲法不限,中英文文献。
- 1.1.2 研究对象 组织或病理学诊断为胰腺癌患者。
- 1.1.3 干预措施 治疗组采用中药口服联合化疗治疗,对照组采用单纯化疗治疗。化疗方案包括吉西他滨+紫杉醇、吉西他滨+奥沙利铂、吉西他滨+顺铂、多西他赛+顺铂、卡培他滨、替吉奥,2组化疗方案一致。

1.1.4 结局指标 近期疗效、肿瘤标志物CA199、生存质量、骨髓抑制和消化道不良反应。

1.2 排除标准 1)重复发表的文献;2)个案、综述、经验报道、动物实验、理论研究、学位论文;3)报告数据无法提取。

1.3 检索策略 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)及PubMed数据库,搜集中药联合化疗治疗胰腺癌的RCTs,检索时间为建库至2019年4月1日。同时手工查询纳入文献的参考文献,以补充相关文献。中文检索词包括:胰腺癌、中医、中西医结合、中药、中草药;英文检索词包括:Pancreatic cancer,Chinese medicine,Chinese and Western medicine,Chinese medicine,Chinese herbal medicine。

1.4 文献筛选与资料提取 由2位研究者根据纳入和排除标准,独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则交第三方协助判断是否纳入。提取信息主要包括:1)研究的基本信息:题目、第一作者、发表时间;2)研究对象特征:年龄、性别;3)干预措施:药物、给药方式、剂量剂型及疗程;4)结局指标:近期疗效、肿瘤标志物CA199、生存质量、骨髓抑制及消化道不良反应。

1.5 纳入文献的偏倚风险评价 按照Cochrane手册根据RCTs偏倚风险评价工具评价纳入研究的风险偏倚。

1.6 统计学方法 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量采用风险比(RR)为效应指标,连续性变量采

用均值差(MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和95%置信区间(CI)。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 统计量进行评价。若异质性检验结果 $I^2<50\%$,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若异质性检验结果 $I^2\geq 50\%$,则说明各研究结果间存在统计学异质性,需进一步分析异质性来源,在排除明显临床和方法学的异质性后,采用随机效应模版进行 Meta 分析。敏感分析为依次剔除单个研究后,重新进行 Meta 分析,并评估剔除后结果与原合并结果的差异。发表偏倚通过绘制漏斗图直观判断和采用 Stata 15.0 软件进行 Egger's 检验线性回归法定量评价,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 908 篇,最终纳入 10 篇 RCTs^[7-16]。文献筛选流程及结果见图 1。

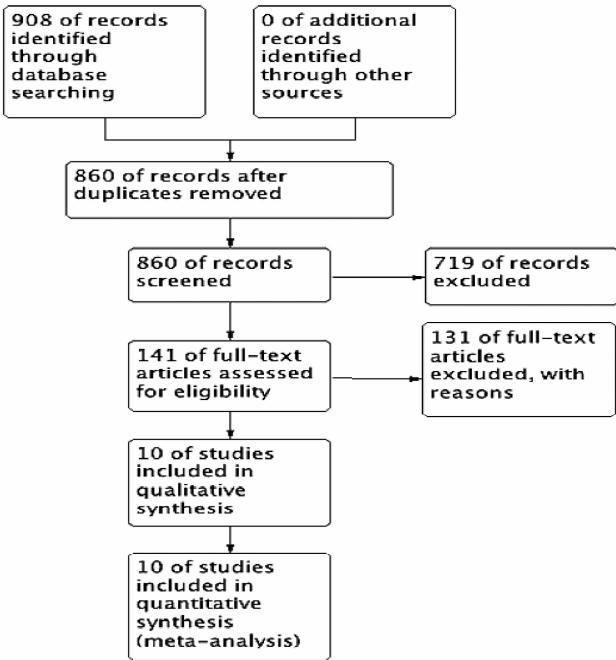


图1 文献筛选流程及结果图

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评估结果 共纳入 10 篇 RCTs,597 例患者,纳入文献的基本特征见表 1。10 篇文献均提及“随机”,其中 1 篇文献^[13]采用随机数字表产生序列;10 篇文献均未提及分配隐藏及盲法的实施,故纳入文献存在选择性、实施性及测量偏倚的可能。偏倚风险评估结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 近期疗效 共纳入 9 篇文献^[7-13,15-16],其中中药联合化疗组 277 例,化疗组 257 例。进行异质性检验, $I^2=15\%$, $P>0.05$,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组比较,差异有统计学意义 $[RR=1.22,95\%CI(1.10,1.34),P<0.0001]$,提示中药联合化疗组近期疗效优于化疗。(见图 2)

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	例数 (T/C)	干预措施		结局指标
		T	C	
尤建良 2009 ^[7]	20/220	中药+化疗	化疗	①②
李秋荐 2009 ^[8]	51/35	中药+化疗	化疗	①④⑤
胡波 2010 ^[9]	30/30	中药+化疗	化疗	①②
田同德 2012 ^[10]	29/28	中药+化疗	化疗	①②④
董华琼 2014 ^[11]	34/34	中药+化疗	化疗	①
苏新华 2015 ^[12]	35/35	中药+化疗	化疗	①⑤
戴玲玲 2015 ^[13]	25/25	中药+化疗	化疗	①②③④
刘奇志 2016 ^[14]	20/20	中药+化疗	化疗	⑤
巩天晓 2018 ^[15]	33/33	中药+化疗	化疗	①②③④⑤
刘华 2018 ^[16]	30/30	中药+化疗	化疗	①②③④

注:T—治疗组;C—对照组;①—近期疗效;②—肿瘤标志物(CA199);③—骨髓抑制;④—消化道不良反应;⑤—生存质量。

表 2 纳入文献的偏倚风险评估结果

纳入文献	随机分配	分配隐藏	盲法	结局数据完整性	选择性报告	其他来源
尤建良 2009 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
李秋荐 2009 ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
胡波 2010 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
田同德 2012 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
董华琼 2014 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
苏新华 2015 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
戴玲玲 2015 ^[13]	清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
刘奇志 2016 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
巩天晓 2018 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚
刘华 2018 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	不清楚

2.3.2 肿瘤标志物 CA199 共纳入 3 篇文献^[7,9,15],其中中药联合化疗组 78 例,化疗组 79 例。进行异质性检验, $I^2=0\%$, $P>0.05$,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组比较,差异有统计学意义 $[MD=-16.69,95\%CI(-21.68,-12.25),P<0.00001]$,提示中药联合化疗组在降低肿瘤标志物 CA199 方面优于化疗组。(见图 3)

2.3.3 骨髓抑制率 共纳入 5 篇文献^[10,13-16],其中中药联合化疗组 137 例,化疗组 136 例。进行异质性检验, $I^2=48\%$, $P>0.05$,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组比较,差异有统计学意义 $[RR=0.58,95\%CI(0.43,0.78),P=0.0003]$,提示中药联合化疗组骨髓抑制发生率低于化疗组。(见图 4)

2.3.4 消化道不良反应 共纳入 6 篇文献^[8,10,13-16],其中中药联合化疗组 188 例,化疗组 171 例。进行异质性检验, $I^2=0\%$, $P>0.05$,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组比较,差异有统计学意义 $[RR=0.55,95\%CI(0.43,0.69),P<0.00001]$,提示中药联合化疗组消化道不良反应发生率低于化疗组。(见图 5)

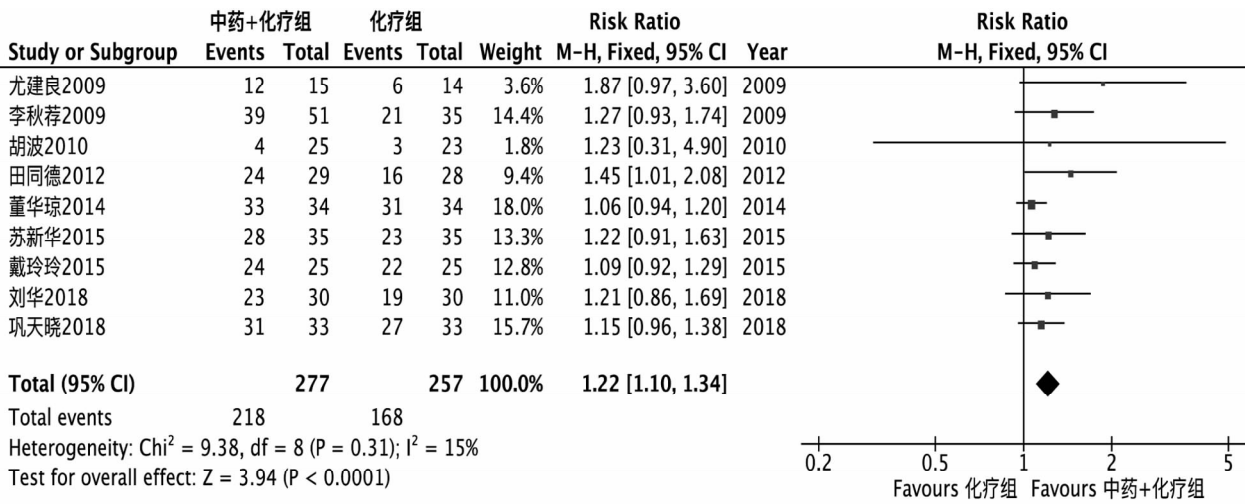


图 2 近期疗效森林图

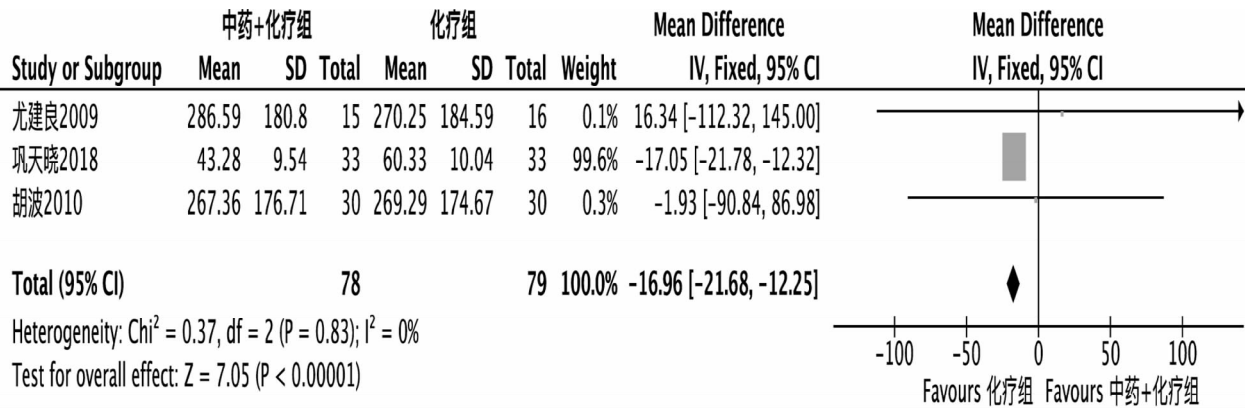


图 3 肿瘤标志物 CA199 森林图

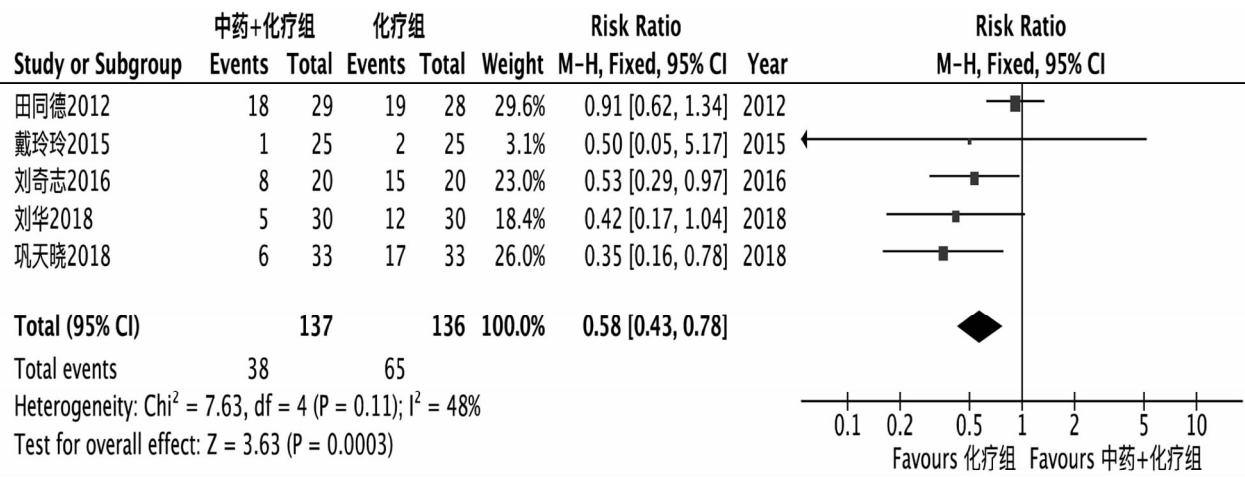


图 4 骨髓抑制率森林图

2.3.5 生存质量 共纳入 3 篇文献^[8,12,15],其中中药联合化疗组 119 例,化疗组 103 例。进行异质性检验, $I^2 = 48\%$, $P > 0.05$,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,2 组比较,差异有统计学意义 [RR = 1.32, 95% CI (1.13, 1.55), $P = 0.0006$],提示中药联合化疗组生存质量优于化疗组。(见图 6)

2.4 敏感性分析 采用不同的效益模型进行分析。近期疗效、骨髓抑制、消化道不良反应和生存质量用固定效益模型进行效应值的合并,再用随机效益模型合并分析;肿瘤标志物 CA199 采用固定效应模型,再采用随机效益模型分析。采用不同模型比较,结果显示改变不明显,说明中药联合化疗治疗胰腺癌的 Meta 分析结果较稳定,敏感性较低。

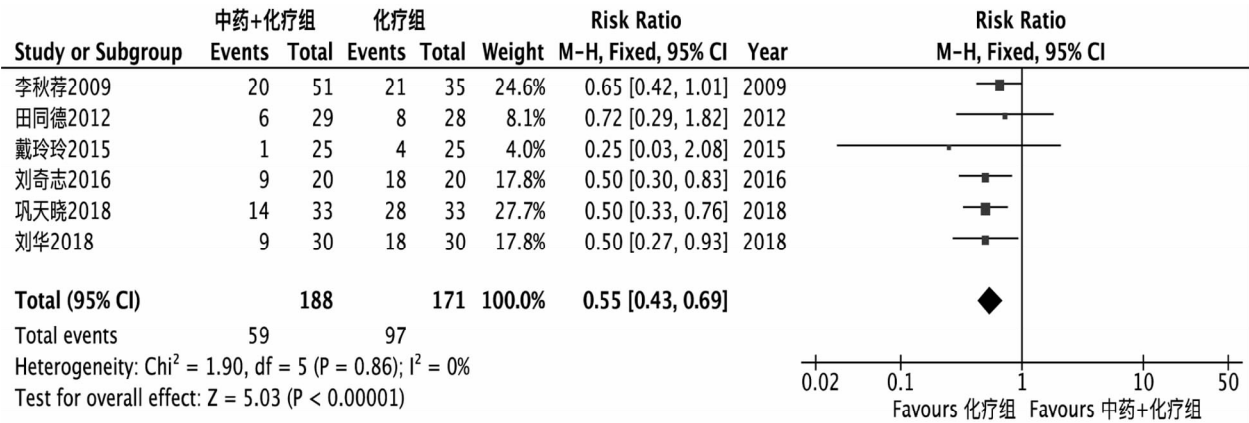


图 5 消化道不良反应森林图

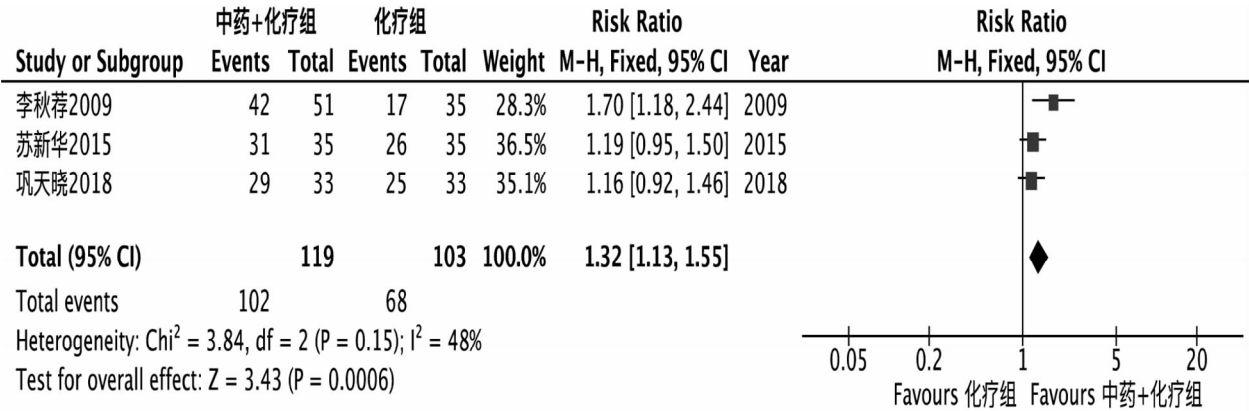


图 6 生存质量森林图

2.5 发表偏倚评估 2 组近期疗效的漏斗图见图 7,可见漏斗图左右不对称,进一步用 Egger's 检验(见图 8), $P = 0.026 < 0.05$,提示文献存在发表偏倚。

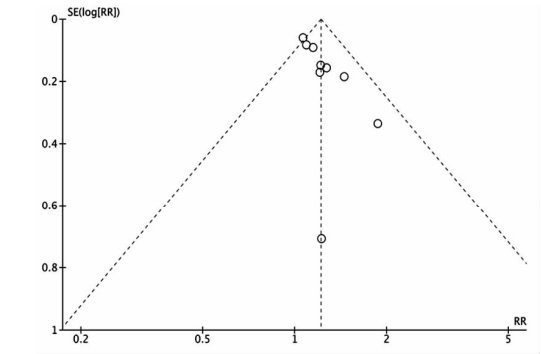


图 7 近期疗效漏斗图

3 讨 论

中医古籍中并无“胰腺癌”病名记载,据其临床症状,现主要归于“积聚”“伏梁”范畴。该病早期以邪实为主,痰瘀阻塞脏腑经络,发展到中晚期,邪气耗损正气,出现气血阴阳亏虚的临床症状,故治疗上不能一味采用攻伐之道,当扶正祛邪兼顾。

本 Meta 分析结果显示:1) 中药联合化疗组的近期疗效、生存质量均优于化疗组,提示中药对化疗可能有增效

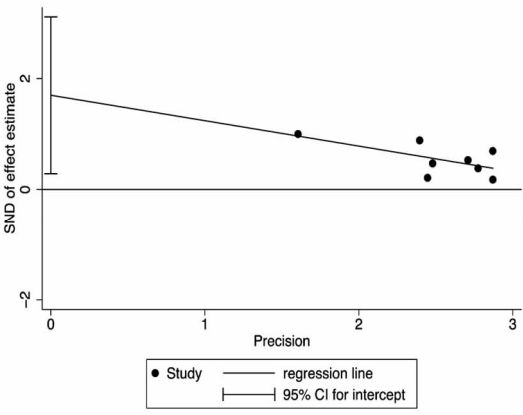


图 8 近期疗效 Egger's 检验

的作用;2) 中药联合化疗组的骨髓抑制发生率、消化道不良反应发生率皆低于化疗组,提示中药对化疗的毒副作用有一定的减毒作用。本研究证明中药通过扶正祛邪使机体达到“阴平阳秘”的状态,在减毒增效及改善胰腺癌患者生活质量方面有一定的疗效,具有一定的临床参考价值。

本研究存在的局限性:1) 纳入文献数量较少、质量不高,所纳入文献中对随机对照试验是否严格进行分配隐藏、双盲法等均不明确,存在一定影响结论的可靠性;

2) 中医学干预措施为中药复方制剂,受配伍关系的影响,故本研究仅代表中药复方这种治疗方案的疗效,并不能代表每一个复方的疗效,临床运用需辨证论治,切忌直接照搬。

综上所述,本次 Meta 分析结果显示,中药联合化疗能安全、有效地治疗胰腺癌。但是本研究纳入文献质量偏低,其结果还需大样本、多中心、高质量的 RCTs 进一步证实。

参考文献

- [1] 金玲玲,王晓林,曹仕琼. 外泌体与胰腺癌化疗耐药的研究进展[J]. 实用医学杂志,2018,34(5):860-863.
- [2] 丁晓庆. 复方浙贝颗粒降低化疗毒性反应的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2011.
- [3] 欧涛,覃世运,黄庆茂,等. 中药配合放疗治疗局部晚期鼻咽癌急性毒性反应临床观察[J]. 山东医药,2010,50(5):91-92.
- [4] 张晓宇,吴雄志. 中药减轻化疗毒性反应研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2007,10(6):187-189.
- [5] 钟毅,周红,刘宇龙,等. 刘伟胜运用中药对恶性肿瘤放化疗的减毒增效作用的临床经验[J]. 四川中医,2002,22(3):3-5.
- [6] 李燕星,刘媛,陈喆,等. 中药方剂联合化疗与单纯化疗比较对卵巢癌影响的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(9):958-963.
- [7] 尤建良,姚新新. 中药扶正和胃合剂配合 GEMOX 方案治疗中晚期胰腺癌 40 例疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(12):2135-2138.

- [8] 李秋蓉,茹立良,陈光伟. 扶正抗癌方治疗晚期胰腺癌 51 例[J]. 中国医药导报,2009,6(24):75-78.
- [9] 胡波,周贞迪,邱非凡,等. 补气通络解毒方配合 GEMOX 方案治疗中晚期胰腺癌临床观察[J]. 北京中医药,2010,29(10):770-772.
- [10] 田同德,杨峰,唐静雯. 清热解毒、活血化瘀中药配合化疗对中晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 中国医药导刊,2012,14(3):429-430,428.
- [11] 董华琼. 中西医结合治疗中晚期胰腺癌的临床效果分析[J]. 实用癌症杂志,2014,29(10):1318-1321.
- [12] 苏新华. GP 化疗方案联合自拟口服汤剂治疗晚期胰腺癌临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(24):2705-2706,2727.
- [13] 戴玲玲. 解毒化瘀通腑颗粒治疗湿热瘀毒型中晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 天津中医药大学学报,2014,33(5):270-273.
- [14] 刘奇志,刘华,谢敬雄. 中西医结合治疗中晚期胰腺癌 20 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2016,32(12):53-55.
- [15] 巩天晓,王海莉,王豪勋,等. 白蛋白结合型紫杉醇联合抑癌散结汤治疗胰腺癌的疗效[J]. 世界中医药,2018,13(6):1448-1451.
- [16] 刘华,伍静,孙铜林. 柴芍六君子汤辅助化疗治疗肝郁脾虚型中晚期胰腺癌临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(2):26-29.

(收稿日期:2019-10-24)

(上接第 113 页)

4 小 结

随着中医药国际化的发展,中医药教育的国际化成为重要的发展方向。但近几年来,我国各中医药院校的中医药专业来华留学生数量普遍下降,显示当前中医药国际教育出现了规模增长趋缓的发展瓶颈^[11]。究其原因,除了外国中医院校教育体系的日渐完善之外,来华留学生对我国目前教学模式的“水土不服”也是重要原因之一。因此,了解海外中医的教学模式,结合留学生的学习特点与需求,以文化为根基的,以学生为中心,注重课堂总体设计的艺术性,突出教学模式的艺术性;有效运用语言策略,显示教学语言的艺术性,是有效提高我国中医药国际教育教学质量的重要途径。

参考文献

- [1] PHILIP G, ALTBACH, JANE KNIGHT. The internationalization of higher education: Motivations and realities[M]. Journal of Studies in International Education, 2007, 11(3/4):290-305.

- [2] 李思乐,顾赤,毛和荣. 我国“中医外交”初探[J]. 时珍国医国药,2016,27(5):1280-1282.
- [3] HUMPHREYS P, FENTON-SMITH BLIKNSHAW. English medium instruction in higher education in asia-pacific: from policy to pedagogy[M]. Springer, 2017:15.
- [4] 李颖. 高校全英语教学模式(EMI)的超学科研究[M]. 北京:中国社会科学出版社,2014:63.
- [5] 段晓蕾. 成功教师语言艺术[M]. 新疆:新疆青少年出版社,2009:100-104.
- [6] 张海宁,张晋昕. 课堂提问在大学课堂教学中的合理运用探讨[J]. 基础医学教育,2015,17(3):212-214.
- [7] 卢正芝,洪松舟. 教师有效课堂提问:价值取向与标准建构[J]. 教育研究,2010,31(4):65-70.
- [8] 吴元洁,周美启,龚云,等. 《中医基础理论》课堂教学设计与实践[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(12):28-30.
- [9] 孙利. 论语言教学和教学语言艺术[J]. 江西师范大学学报:哲学社会科学版,2008,41(5):145-148.
- [10] BEYZA BJORKMAN. Pragmatic strategies in English as an academic lingua franca: ways of achieving communicative effectiveness[J]. Journal of Pragmatics, 2011, 43(4):950-964.
- [11] 蒋剑锋. 来华留学中医药教育的瓶颈问题与对策[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(3):229-231.

(收稿日期:2019-12-28)